



H U 0 0 0 2 2 2 7 2 8 B 1

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 728 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 98 01423

(22) A bejelentés napja: 1998. 06. 23.

(30) Elsőbbségi adatok:

9707839 1997. 06. 24. FR

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 491/052

A 61 K 31/435

A 61 K 31/40

A 61 P 25/00

(40) A közzététel napja: 1999. 03. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 09. 29.

(72) Feltalálók:

Dubuffet, Thierry, Chevilly-La-Rue (FR)
Hautefaye, Patrick, Servon Brie Comte Robert
(FR)
Lavielle, Gilbert, La Celle Saint Cloud (FR)
Lejeune, Françoise, Saint Cloud (FR)
Millan, Mark, Le Pecq (FR)

(73) Szabadalmas:

Les Laboratoires Servier, Neuilly/Seine (FR)

(74) Képvisező:

Kmethy Boglárka, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Kroménszármazékok, eljárás előállításukra és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KIVONAT

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol

() jelentése $-CH_2-$ csoport,

m jelentése egész szám, értéke $0 \leq m \leq 3$,

n jelentése egész szám, értéke $0 \leq n \leq 3$ és $2 \leq m + n \leq 3$,

p jelentése egész szám, értéke $1 \leq p \leq 6$,

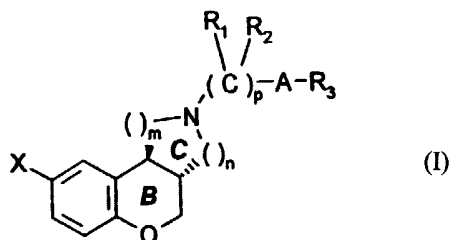
X jelentése cianocsoport vagy $-CO-NR_4R_5$ általános képletű csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-, C_3-C_7 cikloalkil- vagy arilcsoport,

A jelentése σ -kötés vagy $-NR-CO-$, $-CO-NR-$, $-NR-SO_2$, $-SO_2-NR$ általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkilcsoport,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, adott esetben helyettesített fenil-, naftil- vagy heteroaril-aril-oxi- vagy aril-tio-csoport (azzal a megkötéssel, hogy ebben az esetben A jelentése σ -kötés) vagy $A'-Cy$ általános képletű csoporttal helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, ahol A' és Cy jelentése a leírásban megadott.

A találmány tárgyát képezi a vegyületek előállítási eljárása is. A találmány szerinti vegyületek a D_3 -receptor-ligandumokkal kapcsolatos rendellenességek kezelésére alkalmasak.



A találmány tárgyát új kroménvegyületek, előállításai eljárásuk és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A találmány szerinti vegyületek amellett, hogy újak, különösen értékes tulajdonságúak, mivel a D₂ receptorokkal szemben szelektív módon kötődnek a D₃ receptorokhoz.

Az ilyen D₃ dopaminerg receptoroknak [P. Sokoloff és munkatársai, *Nature*, 347, 147 (1990)] a limbikus rendszerben lévő nagy koncentrációja és a laktotróf sejtekben és a nigrostriális rendszerben lévő kis sűrűsége lehetővé teszi olyan antipszichotikus szerekeknek a kialakítását, amelyek nincsenek hatással a prolaktin kiválasztódásra, és kisebb mértékben okoznak extrapiramidális típusú tüneteket. Megállapították, hogy a limbikus rendszer felé vezető dopaminerg utak és a kéreg fontos szerepet játszik a kedélyállapot szabályozásában, valamint a pszichiátriai megbetegedések, így a skizofrénia, a depresszió, a szorongás, az agresszió és más impulzív rendellenességek kórában és kezelési lehetőségében [M. J. Millan és munkatársai, *Drug News & Perspectives*, 5, 397–406 (1992); A. Y. Deutch és munkatársai, *Schizophrenia*, 4, 121–156 (1991); H. Y. Meltzen és munkatársai, *Pharmacol. Rev.*, 43, 587–604 (1991)].

A találmány szerinti vegyületekhez közel álló vegyületeket írtak le, amelyek dopaminerg és szerotoninerg hatásúak voltak [EP 691 342; *J. Med. Chem.*, 32, 720–7 (1989)]. A találmány szerinti vegyületekre jellemző a karboxamid, illetve nitril típusú elektronvonzó szubsztituensek jelenléte, és a vegyületek meglepő módon javítják a D₃ dopaminerg tulajdonságokat mind erősségükben, mind szelektivitásukban. A találmány szerinti vegyületek szelektivitásuk révén különösen alkalmasak olyan, a dopaminerg rendszerre ható gyógyszerekként, amelyek nem rendelkeznek D₂ ligandumokra jellemző nem kívánt hatásokkal. Az irodalomban leírt eredmények alapján a vegyületek alkalmazhatók impulzív megbetegedések [például drogabúzus (gyógyszerrel való visszaélés) esetén, B. Caine, *Science*, 260, 1814 (1993)], agresszió esetén [J. W. Tidey, *Behavioral Pharm.*, 3, 553 (1992)], Parkinson-kór esetén [J. Carlson, *Neur. Transm.*, 94, 11 (1993)], pszichózis, memóriabeli rendellenességek [P. Sokoloff és munkatársai, *Nature*, 347, 147 (1990)], szorongás és depresszió [P. Willner, *Clinical Neuropharm.*, 18, 1. kiegészítés, 549–56 (1985)] kezelésére.

Találmányunk tárgyát képezik közelebbről az (I) általános képletű vegyületek, ahol

- () jelentése –CH₂– csoport,
 m jelentése egész szám, értéke 0 ≤ m ≤ 3,
 n jelentése egész szám, értéke 0 ≤ n ≤ 3 és 2 ≤ m + n ≤ 3,
 p jelentése egész szám, értéke 1 ≤ p ≤ 6,
 a B és C gyűrűk egymáshoz transz-konfigurációban kapcsolódnak,
 X jelentése cianocsoport vagy –CO–NR₄R₅ általános képletű csoport, ahol R₄ és R₅ jelentése hidrogénatom, lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkil-, C₃–C₇ cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített arilcsoport,
 A jelentése σ-kötés vagy –NR–CO–, –CO–NR–, –NR–SO₂–, –SO₂–NR általános képletű csoport,

ahol R jelentése hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport,

R₃ jelentése:

– hidrogénatom, fenil-, naftil- vagy heteroarilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkil-, lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkoxi-, hidroxil-, ciano-, amino-, nitro-, karboxil-, lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ perhalogén-alkil-, szulfonil-, acil-amino-, lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkil-szulfonil- vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkil-szulfonil-amino-csoporttal helyettesítettek,

– aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek A'–Cy általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve, ahol A' jelentése σ-kötés, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport (ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet), lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport, ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet vagy –NR–CO–, –CO–NR, –NR–SO₂– vagy SO₂–NR általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport, és Cy jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport,

– 2-indolinon-5-il-csoport,

– vagy aril-oxi- vagy aril-tio-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ebben az esetben A jelentése σ-kötés,

azzal a megkötéssel, hogy

– ha n értéke 0, m értéke 2-től eltérő,

– ha n értéke 1, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom, A jelentése σ-kötés és p értéke 1, akkor R₃ jelentése fenil- vagy piridilcsoporttól eltérő,

– ha n értéke 1, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom és A jelentése σ-kötés, akkor R₃ jelentése hidrogénatomtól eltérő,

– ha n értéke 1, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom, és A jelentése –NH–CO– képletű csoport, akkor R₃ jelentése hidrogénatomtól, fenil- vagy naftilcsoporttól vagy tienil, furil, pirrolil vagy piridil heterociklusos csoporttól eltérő, és ezek a csoportok adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, trihalogén-metil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesítettek,

valamint izomerjeik, enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik, továbbá gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

A gyógyászati szempontból elfogadható savak lehetnek például a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid, a kénsav, az ecetsav, a trifluor-ecetsav, a tejsav, a malonsav, a borostyánkóssav, a glutaminsav, a fumársav, a maleinsav, a citromsav, az oxálsav, a metánszulfonsav, a benzolszulfonsav és a kámforsav.

A gyógyászati szempontból elfogadható bázisok lehetnek például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, trietil-amin, terc-butil-amin.

Az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoport.

A heteroarilcsoport mono- vagy biciklusos aromás csoport, amely 5–13 láncbéli atomot, és 1–4 heteroatomot tartalmaz, amely lehet nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, ilyen csoportok például a furil-, a piridil- és a tienilcsoport.

Az „adott esetben helyettesített” kifejezés az aril- és heteroarilcsoportok esetében olyan csoportokat jelent, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-, hidroxil-, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkoxi-, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 perhalogén-alkil-, ciano-, nitro-, szulfo-, amino-, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 acil-, acil-amino-, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-szulfonil-, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-szulfonil-amino-csoporttal helyettesítettek.

Az acilcsoport önmagában vagy az acil-amino-csoportban lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-karbonil- vagy C_3-C_8 cikloalkil-karbonil-csoportot jelent.

A találmány előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol m és n értéke 1.

További előnyös találmány szerinti vegyületek azok, ahol m értéke 3 és n értéke 0.

Az (I) általános képletben X jelentése előnyösen cianocsoport.

Előnyös találmány szerinti vegyületek azok, ahol A jelentése σ -kötés vagy $NR-CO$ - általános képletű csoport, vagy $NR-SO_2$ általános képletű csoport, ahol R jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az (I) általános képletben R_1 és R_2 különösen előnyösen hidrogénatomot jelent.

Előnyös R_3 szubsztituensek az adott esetben helyettesített fenil- és adott esetben helyettesített bifenilcsoportok.

R_3 jelentése lehet továbbá előnyösen arilcsoport (különösen előnyösen fenilcsoport), amely $A'-Cy$ általános képletű csoporttal helyettesített, ahol A' jelentése előnyösen $NR-CO$ vagy $NR-SO_2$ általános képletű csoport (R jelentése különösen előnyösen hidrogénatom), és Cy jelentése előnyösen adott esetben helyettesített arilcsoport.

További előnyös R_3 szubsztituens a 2-indolinon-5-il-csoport.

A találmány különösen előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol X jelentése cianocsoport, m és n értéke 1, R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, és p értéke 4, ha A jelentése $NHCO$ képletű csoport, és R_3 jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben helyettesített bifenilcsoport, vagy p értéke 1 vagy 2, ha A jelentése σ -kötés és R_3 jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, vagy adott esetben helyettesített bifenilcsoport.

A találmány tárgyát képező eljárás is az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amely szerint kiindulási vegyületként egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

X jelentése, m és n értéke az (I) általános képletnél megadott, használunk, és ezt

5 ► egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol G jelentése halogénatom vagy CHO képletű csoport, q értéke $0 \leq q \leq 6$, és R_1 , R_2 és R_3 az (I) általános képletnél megadott, reagáltatjuk, majd abban az esetben, ha G jelentése CHO képletű csoport, a kapott vegyületet redukáljuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/a) általános képletű vegyületeket, ahol X , R_1 , R_2 , R_3 jelentése, m , n és p értéke az (I) általános képletnél megadott, állítjuk elő,

10 ► vagy egy (IV) általános képletű vegyülettel, ahol Y jelentése halogénatom, R , R_1 , R_2 , R_3 jelentése és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése CO vagy SO_2 képletű csoport, reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/b) általános képletű vegyületeket, ahol X , R , R_1 , R_2 , R_3 jelentése, m , n és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése az előzőekben megadott, állítjuk elő,

15 ► vagy egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol Y jelentése halogénatom, R , R_1 , R_2 , R_3 jelentése és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése CO vagy SO_2 képletű csoport, reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/c) általános képletű vegyületeket, ahol X , R , R_1 , R_2 , R_3 jelentése, m , n és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése az előzőekben megadott, állítjuk elő,

20 ► vagy egy (III') általános képletű vegyülettel, ahol G jelentése halogénatom vagy CHO képletű csoport, p értéke, R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletnél megadott, és R_{31} jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek halogénatommal, karboxil-, nitro- vagy szulfocsoporttal helyettesítettek, reagáltatjuk, és így az (I/a) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I'a) általános képletű vegyületeket, ahol X , R_1 , R_2 , R_{31} jelentése, m , n és p értéke a megadott, állítjuk elő, és

25 * a kapott vegyületet abban az esetben, ha R_{31} jelentése halogénatommal helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, megfelelő vinilvegyülettel, ónvegyülettel vagy bórsavval kezeljük palládiumkatalizátor jelenlétében, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/d) általános képletű vegyületeket, ahol X , R_1 , R_2 , R_{31} jelentése, m , n és p értéke a megadott, és R'_3 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, A'_1 jelentése σ -kötés, alkilén-csoport (ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet), vagy alkenilén-csoport (ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet), és Cy jelentése az (I) általános képletnél megadott, állítjuk elő,

30 * és abban az esetben, ha a kapott vegyületben R_{31} jelentése nitrocsoporttal helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, a nitrocsoportnak aminocsoporttá történő redukálása után a vegyületet $Cl-CO-Cy$ vagy $Cl-SO_2-Cy$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (I/e) általános képletű vegyületeket, ahol X , R_1 , R_2 jelentése, m , n , p értéke és Cy jelentése az (I) általános képletnél megadott, és R'_3 jelentése aril- vagy heteroarilcso-

port, és A'₂ jelentése –NR–CO vagy –NR–SO₂– általános képletű csoport, ahol R jelentése az (I) általános képletnél megadott, állítjuk elő,

* és abban az esetben, ha a kapott vegyületben R₃₁ jelentése szulfo- vagy karboxilcsoporttal helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, a kapott vegyületet HNR–Cy általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/f) általános képletű vegyületeket, ahol X, R₁, R₂ jelentése, m, n, p értéke és Cy jelentése az (I) általános képletnél megadott, R'₃ jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, A'₃ jelentése –CO–NR– vagy –SO₂–NR– általános képletű csoport, ahol R jelentése az előzőekben megadott, állítjuk elő,

ahol az előbbi általános képletekben () jelentése –CH₂– csoport,

és a kapott (I/a–I/f) általános képletű vegyületeket

– szükséges esetben ismert módon tisztítjuk,

– kívánt esetben ismert módon enantiomerjeivé választjuk szét,

– kívánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal addíciós sójává alakítjuk,

– abban az esetben, ha X jelentése cianocsoport, azt a szintézis bármely lépésében ismert szerves kémiai módszerrel amino-alkil-csoporttá alakíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek szintézise során kívánt esetben az előzőekben ismertetett eljárások megfelelő változatait is alkalmazhatjuk.

Egy ilyen változat szerint kiindulási vegyületként egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol m és n értéke az (I) általános képletnél megadott, és R₆ jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport, alkalmazunk, amelyet trifluor-metán-szulfonsavanhidriddel kezelünk, és így (VII) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R₆ jelentése, m és n értéke a megadott, és az így kapott vegyületet tributil-ón-cianiddal reagáltatjuk lítium-klorid és palládium(0)katalizátor jelenlétében, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/g) általános képletű vegyületeket, ahol R₆ jelentése, m és n értéke a megadott, állítjuk elő, ahol az előző általános képletekben () jelentése –CH₂– csoport, és az (I/g) általános képletű vegyületet szükséges esetben ismert módon tisztítjuk, és kívánt esetben ismert módon enantiomerjeivé választjuk szét, és kívánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal addíciós sójává alakítjuk.

Találmányunk tárgyát képezi a (VIII) általános képletű vegyületeknek, ahol

() jelentése –CH₂– csoport,

q értéke 1 vagy 2,

Z jelentése ciano- vagy amino-karbonil-csoport,

R₇ jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport, benzilcsoport, vagy acil-amino-(C₁–C₆ alkil)-csoport, ahol az alkilcsoport lineáris vagy elágazó szénláncú, és az acilcsoport benzoil-, naftil-karbonil-, tienil-karbonil-, furil-karbonil- pirrolil-karbonil- vagy piridinil-karbonil-csoport, és ezek a

csoportok adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, trihalogén-metil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal lehetnek helyettesítve, a B és C gyűrűk egymáshoz képest transz-konfigurációjúak, az alkalmazása D₃-receptor-ligandumokkal befolyásolható rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. A (VIII) általános képletű vegyületeket az EP 691 342 szabadalmi bejelentés ismerteti.

5 Találmányunk tárgyát képezik gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak önmagában vagy egy vagy több inert, nem toxikus segédanyaggal vagy hordozóanyaggal együtt.

10 A találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek orális, parenterális vagy nazális alkalmazásra alkalmas tabletták, drázsék, szublingvális tabletták, zselatinkapszulák, szögletes tabletták, kúpok, krémek, kenőcsök, bőrön alkalmazható gélek stb.

20 A megfelelő adagolási forma függ a kezelt beteg korától és testtömegétől, a megbetegedés természetétől és súlyosságától, az adagolás módjától, ami lehet nazális, rektális, parenterális vagy orális. Az adagolási egység általában 1–500 mg hatóanyagot tartalmaz, és ezt 25

24 óra alatt általában 1–3 adagban adagoljuk. A következőkben találmányunkat a nem korlátozó példákkal mutatjuk be. A vegyületek szerkezetét spektroszkópiai úton igazoltuk.

30 Az előállítási példák a találmány szerinti vegyületek szintézisében alkalmazott kiindulási vegyületek előállítását mutatják be.

A) előállítási példa

3-Nitro-fenil-acetaldehid

35 90 mmol jód-benzoésavat hozzáadunk 60 mmol 2-(3-nitro-fenil)-etanolhoz 300 ml tetrahidrofuranban. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

B) előállítási példa

N-[4-(2-Klór-etil)-fenil]-acetamid

a) lépés

N-(4-Klór-acetil-fenil)-acetamid

45 23,5 mmol klór-acetil-kloridot és részletekben 18,1 mmol acetanilidet lassan argonléggörben hozzáadunk 108 mmol alumínium-kloridhoz 90 ml 1,2-diklór-etánban. A reakcióelegyet 2 órán át 60 °C hőmérsékleten melegítjük, majd jégfürdőn lehűtjük. A jég alkalmazásával lefolytatott lassú hidrolízis, szűrés után a kiváló csapadékot etil-éterrel mossuk és szárítjuk. Az így kapott kívánt terméket a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk fel.

b) lépés

N-[4-(2-Klór-etil)-fenil]-acetamid

55 22,7 mmol trietil-szilánt lassan hozzáadunk 11,1 mmol előző lépésben kapott, 10 ml trifluor-ecetsavban oldott termékhez. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük. Ezután a trifluor-ecetsavat eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot felvesszük 50 ml acetonitrilben,

majd hexánnal (4-szer 30 ml) mossuk. Bepárlás után a kívánt terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/etil-acetát 90/10 elegyét használva.

C) előállítási példa

5-(2-Klór-etil)-1,3-dihidro-2-oxo-indol

a) lépés

5-Klór-acetil-1,3-dihidro-2-oxo-indol

A kívánt terméket a B) előállítási példa a) lépése szerint állítjuk elő acetanilid helyett 1,3-dihidro-2-oxo-indolt használva.

b) lépés

5-(2-Klór-etil)-1,3-dihidro-2-oxo-indol

A kívánt terméket a B) előállítási példa b) lépése szerint állítjuk elő, kiindulási vegyületként az előző lépésben kapott vegyületet használva.

D) előállítási példa

4-Ciano-N-(4-hidroxi-butyl)-benzamid

100 mmol (9,2 ml) 4-amino-butanolt 5 °C hőmérsékleten lassan hozzáadunk 100 mmol (16,56 g) 4-ciano-benzoil-kloridhoz 400 ml diklór-metánban. A hőmérsékletet 5 °C-on tartjuk, és beadagolunk 100 mmol (13,9 ml) trietil-amint. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 15 órán át, majd hidrolizáljuk. A szerves fázist dekantáljuk, és 1 n sósavoldattal mossuk. Az oldószer lepárlása után visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 97/3 elegyét használva, így a kívánt terméket kapjuk.

E) előállítási példa

4-Fenil-N-(4-hidroxi-butyl)-benzamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett 4-fenil-benzoil-kloridot használva.

F) előállítási példa

4-Bróm-N-(4-hidroxi-butyl)-benzamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett 4-bróm-benzoil-kloridot használva.

G) előállítási példa

4-Fluor-N-(4-hidroxi-butyl)-benzamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett 4-fluor-benzoil-kloridot használva.

H) előállítási példa

N-(4-Hidroxi-butyl)-2-(trifluor-metil)-benzamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett 2-(trifluor-metil)-benzoil-kloridot használva.

I) előállítási példa

N-(4-Bróm-fenil)-5-klór-pentán-amid

366 mmol (26,7 ml) tionil-kloridot hozzácepegtünk 183 mmol (25 g) 5-klór-valeriánsavhoz 250 ml to-

luolban visszafolytatás közben. A reakcióelegyet visszafolytatás közben keverjük a gázfejlődés befejeződéséig, majd lehűtjük. Az oldószeret lepároljuk. A kapott terméket feloldjuk 250 ml diklór-metánban, és a hőmérsékletet 5 °C-ra csökkentjük. A kapott reakcióelegyhez egy más után 183 mmol (31,5 g) 4-bróm-anilint adunk 100 ml diklór-metánban, majd 183 mmol (25,5 ml) trietil-amint adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet 4 órán át keverjük 5 °C hőmérsékleten, majd 15 órán át szobahőmérsékleten. Hidrolízis, a szerves fázisnak 1 n sósavoldattal történő mosása, és az oldószer lepárlása után a kívánt terméket kapjuk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel.

J) előállítási példa

4-Fenil-benzaldehid

65 mmol 4-benzil-piridinium-dikromátot hozzáadunk 54 mmol 4-fenil-benzil-alkoholhoz 400 ml diklór-metánban. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyhez hozzáadunk 1:1 arányú etil-éter/hexán elegyet. A kapott reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd szűrjük. A szűrletet egyszer 100 ml 1 n sósavoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk, így a kívánt vegyületet kapjuk.

K) előállítási példa

4-Bifenil-acetaldehid

A kívánt terméket az A) előállítási példa szerint állítjuk elő 2-(3-nitro-fenil)-etanol helyett 2-(4-bifenil)-etanolt használva.

L) előállítási példa

4-Bróm-fenil-acetaldehid

A kívánt terméket az A) előállítási példa szerint állítjuk elő 2-(3-nitro-fenil)-etanol helyett 4-bróm-fenil-etanolt használva.

M) előállítási példa

4-Nitro-fenil-acetaldehid

A kívánt terméket az A) előállítási példa szerint állítjuk elő 2-(3-nitro-fenil)-etanol helyett 2-(4-nitro-fenil)-etanolt használva.

N) előállítási példa

4-Bróm-N-(4-hidroxi-butyl)-benzolszulfonamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett 4-bróm-benzolszulfonil-kloridot használva.

O) előállítási példa

4-Fluor-N-(4-hidroxi-propil)-benzamid

A kívánt terméket a G) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-amino-butanol helyett 3-amino-propanolt használva.

P) előállítási példa

4-Acetil-benzoil-klorid

120 mmol tionil-kloridot hozzáadunk 600 mmol 4-acetil-benzoésavhoz 150 ml toluolban. A reakcióele-

gyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük. Az oldószert lepároljuk. A kívánt terméket további kezelés nélkül használjuk fel.

Q) előállítási példa

4-Ciano-N-(4-hidroxi-butil)-1-metoxi-2-naftilamid

a) lépés

Metil-2-(1-hidroxi)-naftoát

500 mmol O-metil-kaprolaktimot hozzáadunk 500 mmol 1-hidroxi-2-naftoesavhoz. A reakcióelegyet 15 órán át 85 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lehűtjük. 51 ml etil-éter beadagolása után a reakcióelegy pH-értékét 9–10-re állítjuk be, és etil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kívánt terméket izopropil-éterből csapjuk ki, és szűréssel izoláljuk.

b) lépés

Metil-2-(4-bróm-1-hidroxi)-naftoát

440 mmol brómot lassan hozzáadunk 370 mmol a) lépés szerinti termékhez. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd vízzel hígítjuk. A kiváló csapadékot vízzel mossuk, szűrjük és szárítjuk, így a kívánt terméket kapjuk.

c) lépés

Metil-2-(4-bróm-1-metoxi)-naftoát

350 mmol b) lépés szerinti terméket hozzáadunk 530 mmol kálium-karbonáthoz 2 l acetonban. A kapott reakcióelegyhez 590 mmol dimetil-szulfátot adunk. Az így kapott reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk. A visszamaradó anyagot felvesszük izopropil-éterben, és a kiváló csapadékot szűrjük, így a kívánt terméket kapjuk.

d) lépés

Metil-2-(4-ciano-1-metoxi)-naftoát

110 mmol előző lépés szerint kapott terméket, 70 mmol cink-cianidot és 7 mmol tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládiumot hozzáadunk 120 ml dimetil-formamidhoz. A reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten melegítjük 5 órán át, majd lehűtjük, és diklór-metánnal hígítjuk. A szerves fázist 2 n ammónium-hidroxid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után kapjuk.

e) lépés

2-(4-Ciano-1-metoxi)-naftoesav

32 ml előző lépés szerint kapott terméket feloldunk 80 ml vízben és 80 ml tetrahydrofuranban. A kapott reakcióelegyhez 36 mmol lítium-hidroxidot adunk. 2 óra elteltével a tetrahydrofuránt lepároljuk. A vizes fázist etil-éterrel mossuk, és pH-értékét 3-ra állítjuk be. A kiváló csapadékot kiszűrjük, és vízzel semleges pH-értékig mossuk, majd szárítjuk, így a kívánt terméket kapjuk.

f) lépés

2-(4-Ciano-1-metoxi)-naftoesav-klorid

A kívánt terméket a P) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-acetil-benzoésav helyett az előző lépésben kapott terméket használva.

g) lépés

4-Ciano-N-(4-hidroxi-butil)-1-metoxi-2-naftilamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett az előző lépés szerinti terméket használva.

R) előállítási példa

4-Fluor-N-(2-hidroxi-etil)-benzamid

A kívánt terméket a G) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-amino-butanol helyett 2-amino-etanol használva.

S) előállítási példa

4-Fenil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamid

A kívánt terméket az E) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-amino-butanol helyett 2-amino-etanol használva.

T) előállítási példa

4-Metoxi-N-(4-hidroxi-butil)-benzolszulfonamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett 4-metoxi-benzolszulfonil-kloridot használva.

U) előállítási példa

4-Nitro-N-(4-hidroxi-butil)-benzolszulfonamid

A kívánt terméket a D) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-ciano-benzoil-klorid helyett 4-nitro-benzolszulfonil-kloridot használva.

V) előállítási példa

4-Bróm-N-(3-hidroxi-propil)-benzolszulfonamid

A kívánt terméket az N) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-amino-butanol helyett 3-amino-propanol használva.

W) előállítási példa

4-Nitro-N-(3-hidroxi-propil)-benzolszulfonamid

A kívánt terméket az U) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-amino-butanol helyett 3-amino-propanol használva.

X) előállítási példa

4-Bróm-N-(2-hidroxi-etil)-benzolszulfonamid

A kívánt terméket az N) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-amino-butanol helyett 2-amino-etanol használva.

Y) előállítási példa

4-Metoxi-N-(2-hidroxi-etil)-benzolszulfonamid

A kívánt terméket a T) előállítási példa szerint állítjuk elő 4-amino-butanol helyett 2-amino-etanol használva.

1. példa

(4 α ,10b β)-9-Ciano-4-propil-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-hidroklorid

a) lépés

(4 α ,10b β)-9-Hidroxi-4-propil-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-metán-szulfonát

60

100 ml diklór-metánban oldott, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre lehűtött 6,4 mmol 9-hidroxi-4-propil-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridinhez (J. Med. Chem., 32, 720-7 (1989)) egymást követően hozzácsépegtetünk 9,7 mmol 2,6-lutidint, 1,3 mmol 4-(dimetil-amino)-piridint és 9,7 mmol trifluor-ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd telített nátrium-klorid-oldattal hidrolizáljuk. A szerves fázist dekantáljuk, majd bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk.

b) lépés

(4 α ,10 β)-9-Ciano-4-propil-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-hidroklorid 5,4 mmol tributil-ón-cianidot, 7,8 mol lítium-kloridot és 2,6 mmol tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiumot egymás után hozzáadunk 2,6 mmol előző lépés szerint kapott vegyülethez 1,2-diklór-etánban. A kapott reakcióelegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés és telített kálium-fluorid-oldattal történő hidrolizálás után a reakcióelegyet szűrjük. A szerves fázist dekantáljuk és bepároljuk. A kívánt terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk.

A megfelelő hidrokloridsót etanolban készített titrált sósavoldattal állítjuk elő.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	65,63	7,23	12,11	9,57
kapott (%)	65,28	7,06	11,77	9,30

2. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-fenetil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

10 mmol kálium-karbonátot hozzáadunk 5 mmol (3 α ,9 β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrolhoz (EP 691 342 számú szabadalmi bejelentés) 50 ml acetonitrilben. A reakcióelegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez hozzáadunk egymást követően 0,5 mmol kálium-jodidot és 5 ml fenetil-bromidot 50 ml acetonitrilben oldva. Az így kapott reakcióelegyet 15 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Hidrolízis és diklór-metánnal történő extrahálás után a szerves fázisokat egyesítjük és bepároljuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után kapjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 95/5 elegyét használva. A terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk sósavval telített etanos oldattal. Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	70,48	6,21	10,40	8,22
kapott (%)	70,42	6,24	10,45	7,78

3. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-{2-[3-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-etil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

a) lépés

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-[2-(3-nitro-fenil)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol 60 mmol A) előállítási példa szerinti vegyülethez 500 ml 1,2-diklór-etánban egymás után hozzáadunk

30 mmol (3 α ,9 β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrolt (EP 691 342 számú szabadalmi bejelentés), majd 30 mmol ecetsavat. 10 perc elteltével a reakcióelegyhez 42 mmol nátrium-triacetoxi-bór-hidridet adunk. A kapott reakcióelegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist dekantáljuk, szárítjuk és bepároljuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után kapjuk, eluálószerként toluol/etanol 97/3 elegyét használva.

b) lépés

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-[2-(3-amino-fenil)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol 0,6 g 10%-os, szénre felvitt palládiumot hozzáadunk 9 mmol előző lépés szerint kapott termékhez 300 ml etanolban. A reakcióelegyet 1 óra 30 percen át hidrogénléggörben tartjuk. A kívánt terméket a katalizátor kiszűrése és a szűrlet bepárlása után kapjuk.

c) lépés

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-{2-[3-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-etil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid 9 mmol b) lépés szerinti terméket diklór-metánban oldunk, és a kapott oldatot $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten hozzáadjuk metánszulfonil-kloridhoz 15 ml diklór-metánban. A reakcióelegyet 15 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 1 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük. A szerves fázist dekantáljuk, szárítjuk és bepároljuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után kapjuk diklór-metán/metanol 95/5 elegyét eluálószerként használva. A megfelelő hidrokloridot etanolban készített titrált sósavoldattal állítjuk elő. Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N	S
számított (%)	58,12	5,57	8,18	9,68	7,39
kapott (%)	58,56	5,85	8,25	9,37	6,98

4. példa

(3 α ,9 β)-2-{2-[4-(Acetil-amino)-fenil]-etil}-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő fenetil-bromid helyett a B) előállítási példa szerinti vegyületet használva.

45 Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	66,41	6,08	8,91	10,56
kapott (%)	66,35	6,10	8,89	10,25

50 5. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő fenetil-bromid helyett a C) előállítási példa szerinti vegyületet használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	66,75	5,60	8,96	10,61
kapott (%)	66,24	5,77	8,51	10,45

6. példa

(3 α ,9 β)-2-(4-Bróm-benzil)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő fenetil-bromid helyett 4-bróm-benzil-bromidot használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	56,25	4,47	8,74	6,90
kapott (%)	56,50	4,74	8,37	6,45

7. példa

(3 α ,9 β)-2-[4-(Acetil-amino)-benzil]-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett 4-(acetil-amino)-benzaldehydet használva.

8. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-(4-fluor-benzil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett 4-fluorbenzaldehydet használva.

9. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-(3-nitro-benzil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő fenetil-bromid helyett 3-nitro-benzil-bromidot használva.

10. példa

(3 α ,9 β)-2-Benzil-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az EP 691 342 számú szabadalmi bejelentés 29. példája írja le.

11. példa

(3 α ,9 β)-8-(Amino-karbonil)-2-benzil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

40 g polifoszforsavat hozzáadunk 15 mmol 10. példa szerinti vegyülethez. A reakcióelegyet 4 órán át 140 °C hőmérsékleten melegítjük, majd jégfürdőbe öntjük. A kapott reakcióelegy pH-értékét tömény vizes nátrium-hidroxid-oldat adagolásával 12-re állítjuk be. Az így kapott reakcióelegyhez 1 l vizet és 300 ml diklórmetánt adunk, majd a kapott lúgos reakcióelegyet 15 órán át keverjük, ezután dekantáljuk. Extrahálás után a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítással kapjuk eluálószerként diklór-metán/metanol/ammónium-hidroxid-oldat 96/4/0,4 elegyét használva. A megfelelő hidrokloridsót etanolban készített titrált sósavoldattal állítjuk elő.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	66,18	6,14	10,28	8,12
kapott (%)	65,64	6,16	10,01	7,84

12. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-propil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az EP 691 342 számú európai szabadalmi bejelentés 31. példája ismerteti.

13. példa

4-Ciano-N-{4-[(3 α ,9 β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-benzamid-hidroklorid

12 ml diklór-metánban oldott 20 mmol dimetil-szulfoxidot -60 °C hőmérsékleten hozzáadunk 48 ml diklór-metánban oldott 20 mmol oxalil-kloridhoz. A kapott reakcióelegyhez lassan hozzáadjuk a D) előállítási példa szerinti vegyületnek 32 ml diklór-metánban készített oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 45 percig hagyjuk -68 °C hőmérsékleten, majd lassan hozzáadunk 50 mmol trietil-amint. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Hidrolízis és diklór-metánnal történő extrahálás után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és bepároljuk. A kapott terméket feloldjuk 50 ml 1,2-diklór-etánban, majd egymás után hozzáadunk 10 mmol (3 α ,9 β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrolt (EP 691 342 számú szabadalmi bejelentés) és 10 mmol ecetsavat. Az így kapott reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd hozzáadunk 17,5 mmol nátrium-triacetoxi-bór-hidridet. A reakcióelegyet további 15 órán át keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hidrolizáljuk. Diklór-metánnal történő extrahálás után a kívánt terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 95/5 elegyét használva. A megfelelő hidrokloridsót sósavval telített etanolos oldattal kapjuk.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	65,97	5,77	8,11	12,82
kapott (%)	66,67	5,79	8,16	12,73

14. példa

N-{4-[(3 α ,9 β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-4-fenilbenzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 7. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az E) előállítási példa szerinti terméket használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	71,37	6,20	7,26	8,61
kapott (%)	71,46	6,17	7,54	8,51

15. példa

4-Bróm-N-{4-[(3 α ,9 β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-benzamid-hidroklorid

60

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az F) előállítási példa szerinti terméket használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Br	Cl	N
számított (%)	56,28	5,13	16,28	7,22	8,56
kapott (%)	56,10	5,03	16,00	7,17	8,49

16. példa

N-{4-[(3 α ,9b β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-4-fluor-benzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az G) előállítási példa szerinti terméket használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	64,26	5,86	8,25	9,77
kapott (%)	64,08	5,93	8,69	9,62

17. példa

N-{4-[(3 α ,9b β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-2-(trifluor-metil)-benzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az H) előállítási példa szerinti terméket használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	60,06	5,25	7,39	8,76
kapott (%)	60,47	5,15	7,36	8,87

18. példa

N-(4-Bróm-fenil)-5-[(3 α ,9b β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-pentán-amid-hidroklorid

A kívánt terméket a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő fenetil-bromid helyett az I) előállítási példa szerinti terméket használva.

19. példa

(3 α ,9b β)-8-(Amino-karbonil)-2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 11. példában leírtak szerint állítjuk elő a 10. példa terméke helyett az 5. példa szerinti terméket használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	63,52	5,92	8,60	9,98
kapott (%)	63,84	5,84	8,52	10,15

20. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-(4-fenil-benzil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett a J) előállítási példa szerinti terméket használva. A kapott termé-

ket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
5 számított (%)	74,62	5,86	8,61	6,85
kapott (%)	74,52	5,50	8,78	6,95

21. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[4-(4-fluor-fenil)-benzil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

2,7 mmol 6. példa szerinti, bázis formában lévő vegyületet, 2,7 ml 2 m nátrium-karbonát-oldatot és 3 mmol 4-fluor-fenil-bórsavat feloldunk 2 ml etanolban, és a kapott oldatot hozzáadjuk 100 mg tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládiumhoz 20 ml toluolban. A kapott reakcióelegyet 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd lehűtjük. Az így kapott reakcióelegyhez 0,2 ml 30%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet ezután 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 50 ml etil-étert. A kapott reakcióelegyet dekantáljuk, és a vizes fázist egyszer éterral extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után kapjuk. Az így kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
30 számított (%)	71,19	5,36	8,48	6,69
kapott (%)	71,34	5,27	8,42	6,66

22. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[2-(4-bifenil)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett a K) előállítási példa szerinti terméket használva. A kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
45 számított (%)	74,67	6,06	8,51	6,76
kapott (%)	74,90	6,04	8,50	6,72

23. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[2-(4-bróm-fenil)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett az L) előállítási példa szerinti terméket használva, és ecetsav hozzáadása nélkül. A kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
55 számított (%)	56,90	4,82	8,19	6,40
kapott (%)	57,23	4,80	8,45	6,67

24. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[2-(4'-fluor-4-bifenil)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 21. példában leírtak szerint állítjuk elő a 6. példa terméke helyett a 23. példa szerinti terméket bázis formában használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	71,62	5,66	7,98	6,42
kapott (%)	71,79	5,56	8,15	6,44

25. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[4-(fenil-oxi)-benzil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítás példája terméke helyett 4-(fenil-oxi)-benzaldehydet használva. A kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	71,46	5,58	8,58	6,77
kapott (%)	71,68	5,53	8,46	6,69

26. példa

(3 α ,9b β)-2-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-8-ciano-,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítás példája terméke helyett 4-(benzil-oxi)-benzaldehydet használva és ecetsav hozzáadása nélkül. A kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	72,90	5,91	8,22	6,42
kapott (%)	72,13	5,82	8,19	6,47

27. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-(2-furil-metil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítás példája terméke helyett 2-furaldehydet használva és ecetsav hozzáadása nélkül. A kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	64,32	5,48	11,33	8,53
kapott (%)	64,46	5,41	11,19	8,24

28. példa

(3 α ,9b β)-2-(3-Bróm-benzil)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítás példája terméke helyett 3-bróm-benzaldehydet használva, ecetsav hozzáadása

nélkül. A kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	56,06	4,43	8,62	6,62
kapott (%)	56,25	4,47	8,74	6,90

29. példa

(3 α ,9b β)-2-(2-Bróm-benzil)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítás példája terméke helyett 2-bróm-benzaldehydet használva, ecetsav hozzáadása nélkül. A kapott terméket a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk etanolban készített titrált sósavoldattal.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	55,95	4,48	8,46	6,61
kapott (%)	56,25	4,47	8,74	6,90

30. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[4-(2-tienil)-benzil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 21. példában leírtak szerint állítjuk elő 4-fluor-fenil-bórsav helyett 2-tienil-bórsavat használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	67,83	5,21	8,25	6,83
kapott (%)	67,55	5,18	8,67	6,85

31. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-benzil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

4 mmol 6. példa szerinti, bázis formában lévő vegyülethez 40 ml DMF-ben hozzáadunk 4 mmol 4-metoxisztíroilt, majd 3,9 ml trietil-amint. A kapott reakcióelegyhez 0,2 mmol palládium-diacetátot és 0,8 mmol tri-*o*-tolil-foszfitot adunk. A kapott reakcióelegyet 3 órán át 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés és víz adagolása után a reakcióelegyet dekantáljuk. A vizes fázist kétszer 50 ml éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után kapjuk. A megfelelő hidrokloridsót etanolban készített, titrált sósavoldattal állítjuk elő.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	72,90	6,00	7,41	6,14
kapott (%)	73,27	5,93	7,72	6,10

32. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-benzil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

4 mmol 31. példa szerinti vegyületet feloldunk 150 ml etanolban. Ezután beadagolunk 100 mg, szénre felviitt palládiumot, és a reakcióelegyet atmoszferikus

hidrogénnyomáson keverjük. A reakcióelegyet 2 órán át hagyjuk szobahőmérsékleten, majd szűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	72,82	6,39	7,81	6,01
kapott (%)	72,95	6,34	7,69	6,07

33. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[2-[4-(2-tienil)-fenil]-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 30. példában leírtak szerint állítjuk elő a 6. példa terméke helyett a 23. példa termékét bázis formájában használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	67,36	5,59	8,50	6,68
kapott (%)	67,22	6,64	8,62	6,81

34. példa

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[2-[4-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett az M) előállítási példa termékét használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	58,12	5,57	8,14	9,68
kapott (%)	57,79	5,75	8,44	9,32

35. példa

4-Bróm-N-{4-[(3 α ,9b β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-benzolszulfonamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az N) előállítási példa termékét használva.

36. példa

N-[4-((3 α ,9b β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-4-fluor-benzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az O) előállítási példa termékét használva.

Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	62,92	5,67	8,45	9,80
kapott (%)	63,54	5,57	8,52	10,10

37. példa

4-Acetil-N-{4-[2-(8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il)-etil]-fenil}-benzamid-hidroklorid

a) lépés

(3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett az M) előállítási példa termékét használva.

b) lépés

5 (3 α ,9b β)-8-Ciano-2-[2-(4-amino-fenil)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol

A kívánt terméket a 3. példa b) lépésében leírtak szerint állítjuk elő.

c) lépés

10 4-Acetil-N-{4-[2-(8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il)-etil]-fenil}-benzamid-hidroklorid

15 A kívánt terméket a 3. példa c) lépésében leírtak szerint állítjuk elő metánszulfonil-klorid helyett a P) előállítási példa termékét használva.

38. példa

20 4-Ciano-1-metoxi-N-[4-(8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il)-butil]-2-naftilamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett a Q) előállítási példa termékét használva.

25 Mikroelemanalízis:

	C	H	Cl	N
számított (%)	67,42	5,61	6,78	10,52
kapott (%)	67,37	5,65	6,86	10,84

39. példa

30 4-Fluor-N-{2-[(3 α ,9b β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-etil}-benzamid-hidroklorid

35 A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az R) előállítási példa termékét használva.

40. példa

40 4-Fenil-N-{2-[(3 α ,9b β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-etil}-benzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az S) előállítási példa termékét használva.

41. példa

N-{4-[(3 α ,9b β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-4-metoxi-benzolszulfonamid-hidroklorid

50 A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett a T) előállítási példa termékét használva.

42. példa

55 N-{4-[(3 α ,9b β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-4-nitro-benzolszulfonamid-hidroklorid

60 A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az U) előállítási példa termékét használva.

43. példa

4-Bróm-N-{3-[(3 α ,9 β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-benzolszulfonamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett a V) előállítási példa termékét használva.

44. példa

N-{3-[(3 α ,9 β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-4-nitro-benzolszulfonamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett a W) előállítási példa termékét használva.

45. példa

4-Bróm-N-{2-[(3 α ,9 β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-etil}-benzolszulfonamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az X) előállítási példa termékét használva.

46. példa

N-{2-[(3 α ,9 β)-8-Ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-etil}-4-metoxi-benzolszulfonamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) előállítási példa terméke helyett az Y) előállítási példa termékét használva.

47. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-(2-piridil-metil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett 2-piridil-karboxaldehidet használva.

48. példa

(3 α ,9 β)-2-[(6-[1,4]Benzodioxinil)-metil]-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett 6-formil[1,4]benzodioxint használva.

49. példa

(3 α ,9 β)-2-[(5-Benzotienil)-metil]-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példa a) lépésében leírtak szerint állítjuk elő az A) előállítási példa terméke helyett 5-formilbenzotiofént használva.

50. példa

(3 α ,9 β)-8-Ciano-2-{2-[4-(fenil-szulfonil-amino)-fenil]-etil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-hidroklorid

A kívánt terméket a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő metánszulfonil-klorid helyett a c) lépésben benzolszulfonil-kloridot használva.

51. példa

(4 α ,10 β)-4-(4-Bróm-benzil)-9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-hidroklorid

A kívánt terméket a 6. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

52. példa

(4 α ,10 β)-9-Ciano-4-[4-(4-fluor-fenil)-benzil]-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-hidroklorid

A kívánt terméket a 21. példában leírtak szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként az 51. példa termékét használva.

53. példa

(4 α ,10 β)-4-[4-(Acetil-amino)-benzil]-9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-hidroklorid

A kívánt terméket a 7. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

54. példa

(4 α ,10 β)-4-{2-[4-(Acetil-amino)-fenil]-etil}-9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-hidroklorid

A kívánt terméket a 4. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

55. példa

(4 α ,10 β)-9-Ciano-4-furil-metil-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]piridin-hidroklorid

A kívánt terméket a 27. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

56. példa

4-Bróm-N-{4-[(4 α ,10 β)-9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]pirid-4-il]-butil}-benzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 15. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahid-

ro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

57. példa

4-Ciano-N-{4-[(4 α ,10 β)-9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]pirid-4-il]-butil}-benzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 13. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

58. példa

N-{4-[(4 α ,10 β)-9-Ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]pirid-4-il]-butil}-4-fenil-benzamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 14. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

59. példa

4-Bróm-N-{4-[(4 α ,10 β)-9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-b]pirid-4-il]-butil}-benzolszulfonamid-hidroklorid

A kívánt terméket a 35. példa szerint állítjuk elő kiindulási vegyületként 9-ciano-1,3,4,4a,5,10b-hexahidro-2H-kromeno[3,4-c]piridint [ezt a vegyületet a J. Med. Chem., 32, 720 (1989) irodalmi helyen leírt, a 9-es helyzetben hidroxilezett analóg vegyületből állítjuk elő] alkalmazva.

60. példa

A D₂ és D₃ receptorokhoz való affinitás *in vitro* mérése

A találmány szerinti vegyületeknek a humán D₂ és D₃ receptorokhoz való affinitását (egymástól függetlenül a CHO-sejtekben stabilan expresszáva) membrán-készítményekkel határoztuk meg, radioligandumként [¹²⁵I]-jód-szulpiridet (Sokoloff és munkatársai idézett irodalma) használva. Az eredményeket pKi-értékként adjuk meg.

Az eredmények a találmány szerinti vegyületeknek a D₂ receptorokhoz képest a D₃ receptorokkal szembeni *in vitro* szelektivitását mutatják. Ez különösen a 4. példa szerinti vegyület esetében mutatható ki, amelynek a szelektivitása nagyobb log 1,5-nél.

61. példa

A D₂ receptorokhoz viszonyítva a D₃ receptorokkal szembeni *in vivo* szelektivitás

A találmány szerinti vegyületeknek a D₂ receptorokhoz képest a D₃ receptorokkal szemben mutatott *in vivo* szelektivitását patkányokban határoztuk meg a ve-

gyületeknek olyan hatása révén, hogy modulálják a D₃ dopaminerg agonista 7-OH-DPAT által indukált hipotermiát, mivel a testhőmérséklet szabályozása függ a poszt-szinaptikus D₃ receptortól (M. Millan már idézett irodalma).

Az eljárás

A vizsgálatokat különálló ketrecekbe helyezték 200–250 g testtömegű hím Wistar-patkányokon végeztük, az állatok szabadon hozzáfértek táplálékhoz és vízhez. A vegyületeket feloldottuk desztillált vízben, és az oldatokhoz néhány csepp tejsavat adtunk. A kapott oldatokat szubkután injektáltuk.

Az első szakaszban a vizsgált vegyületet, illetve a hordozót injektáltuk, majd a patkányokat 30 percre visszahelyeztük a ketrecekbe. Egy második szakaszban a patkányoknak 7-OH-DPAT-t, illetve hordozóanyagot injektáltunk, és az állatokat visszahelyeztük a ketrecekbe. 30 perc elteltével mértük a rektális hőmérsékletet [digitális műszert használva, Millan és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther., 264, 1364–76 (1993)], és meghatároztuk az alapértékhez képest mutatott különbséget (ΔT °C).

Eredmények

A találmány szerinti vegyületek lényegesen modulálják a 7-OH-DPAT által indukált hipotermiát (a leghatásosabb vegyületek esetén a D₃ referencialigandumok gyakorlatilag hatástalanok).

62. példa

Gyógyászati készítmény

10 mg hatóanyagot tartalmazó 1000 tabletta előállítására szolgáló készítmény

4. példa szerinti vegyület	10 g
hidroxi-propil-cellulóz	2 g
búzakeményítő	10 g
laktóz	100 g
magnézium-sztearát	3 g
talkum	3 g

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol
 - () jelentése –CH₂– csoport,
 - m jelentése egész szám, értéke 0 ≤ m ≤ 3,
 - n jelentése egész szám, értéke 0 ≤ n ≤ 3 és 2 ≤ m + n ≤ 3,
 - p jelentése egész szám, értéke 1 ≤ p ≤ 6,
- a B és C gyűrűk egymáshoz transz-konfigurációban kapcsolódnak,
- X jelentése cianocsoport vagy –CO–NR₄R₅ általános képletű csoport, ahol R₄ és R₅ jelentése hidrogénatom, lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkil-, C₃–C₇ cikloalkil- vagy adott esetben helyettesített arilcsoport,
- A jelentése σ-kötés vagy –NR–CO–, –CO–NR–, –NR–SO₂, –SO₂–NR általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport,
- R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C₁–C₆ alkilcsoport,

R_3 jelentése:

- hidrogénatom, fenil-, naftil- vagy heteroarilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkoxi-, hidroxil-, ciano-, amino-, nitro-, karboxil-, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 perhalogén-alkil-, szulfonil-, acil-amino-, lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-szulfonil- vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkil-szulfonil-amino-csoporttal helyettesítettek,
 - aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek $A'-Cy$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve, ahol A' jelentése σ -kötés, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkilén-csoport (ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet), lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkilén-csoport (ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet) vagy $-NR-CO-$, $-CO-NR$, $-NR-SO_2-$ vagy SO_2-NR általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, vagy lineáris vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 alkilcsoport, és Cy jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport,
 - 2-indolinon-5-il-csoport,
 - vagy aril-oxi-, vagy aril-tio-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ebben az esetben A jelentése σ -kötés,
- azzal a megkötéssel, hogy
- ha n értéke 0, m értéke 2-től eltérő,
 - ha n értéke 1, R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, A jelentése σ -kötés és p értéke 1, akkor R_3 jelentése fenil- vagy piridilcsoporttól eltérő,
 - ha n értéke 1, R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom és A jelentése σ -kötés, akkor R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő,
 - ha n értéke 1, R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, és A jelentése $-NH-CO-$ képletű csoport, akkor R_3 jelentése hidrogénatomtól, fenil- vagy naftilcsoporttól vagy tienil, furil, pirrolil vagy piridil heterociklusos csoporttól eltérő, és ezek a csoportok adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, trihalogén-metil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesítettek,

valamint enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik, továbbá gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol m és n értéke 1, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol m értéke 3 és n értéke 0, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése cianocsoport, valamint enan-

tiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése σ -kötés, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése $-NR-CO-$ vagy $-NR-SO_2$ általános képletű csoport, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R_3 jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben helyettesített bifenilcsoport, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R_3 jelentése $A'-Cy$ általános képletű csoporttal helyettesített arilcsoport, ahol A' jelentése $-NR-CO$ vagy $-NR-SO_2-$ általános képletű csoport, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése cianocsoport, m és n értéke 1, R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, és p értéke 4, ha A jelentése $NHCO$ képletű csoport, és R_3 jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben helyettesített bifenilcsoport, vagy p értéke 1 vagy 2, ha A jelentése σ -kötés, és R_3 jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, vagy adott esetben helyettesített bifenilcsoport, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóik.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely $(3\alpha,9b\beta)$ -2-[2-[4-(acetyl-amino)-fenil]-etil]-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol, valamint enantiomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sói.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely N -{4-[(3 α ,9b β)-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol-2-il]-butil}-4-fenil-benzamid, valamint enantiomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sói.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely $(3\alpha,9b\beta)$ -8-ciano-2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-etil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol, valamint enantiomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sói.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely $(3\alpha,9b\beta)$ -8-ciano-2-(4-fluor-benzil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol, valamint enantiomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sói.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely $(3\alpha,9b\beta)$ -2-[4-(acetyl-amino)-benzil]-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrol, va-

lamint enantiomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sói.

15. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási vegyületként egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

X jelentése, m és n értéke az (I) általános képletnél megadott, használunk, és ezt

▶ egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol G jelentése halogénatom vagy CHO képletű csoport, q értéke $0 \leq q \leq 6$, és R_1 , R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képletnél megadott, reagáltatjuk, majd abban az esetben, ha G jelentése CHO képletű csoport, a kapott vegyületet redukáljuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/a) általános képletű vegyületeket, ahol X, R_1 , R_2 , R_3 jelentése, m, n és p értéke az (I) általános képletnél megadott, állítjuk elő,

▶ vagy egy (IV) általános képletű vegyülettel, ahol Y jelentése halogénatom, R, R_1 , R_2 , R_3 jelentése és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése CO vagy SO_2 képletű csoport, reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/b) általános képletű vegyületeket, ahol X, R, R_1 , R_2 , R_3 jelentése, m, n és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése az előzőekben megadott, állítjuk elő,

▶ vagy egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol Y jelentése halogénatom, R, R_1 , R_2 , R_3 jelentése és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése CO vagy SO_2 képletű csoport, reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/c) általános képletű vegyületeket, ahol X, R, R_1 , R_2 , R_3 jelentése, m, n és p értéke az (I) általános képletnél megadott, és T jelentése az előzőekben megadott, állítjuk elő,

▶ vagy egy (III') általános képletű vegyülettel, ahol G jelentése halogénatom vagy CHO képletű csoport, p értéke, R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletnél megadott, és R_{31} jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek halogénatommal, karboxil-, nitro- vagy szulfocsoporttal helyettesítettek, reagáltatjuk, és így az (I/a) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I'a) általános képletű vegyületeket, ahol X, R_1 , R_2 , R_{31} jelentése, m, n és p értéke a megadott, állítjuk elő, és

* a kapott vegyületet abban az esetben, ha R_{31} jelentése halogénatommal helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, megfelelő vinilvegyülettel, ónvegyülettel vagy bórsavval kezeljük palládiumkatalizátor jelenlétében, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/d) általános képletű vegyületeket, ahol X, R_1 , R_2 , R_{31} jelentése, m, n és p értéke a megadott, és R'_3 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, A'_1 jelentése σ -kötés, alkilén-csoport (ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet), vagy alkenilén-csoport (ahol egy szénatomot adott esetben oxigén- vagy kénatom helyettesíthet), és Cy jelentése az (I) általános képletnél megadott, állítjuk elő,

* és abban az esetben, ha a kapott vegyületben R_{31} jelentése nitrocsoporttal helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, a nitrocsoportnak aminocsoporttá történő redukálása után a vegyületet Cl-CO-Cy vagy Cl-SO₂-Cy

általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (I/e) általános képletű vegyületeket, ahol X, R_1 , R_2 jelentése, m, n, p értéke és Cy jelentése az (I) általános képletnél megadott, és R'_3 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, és A'_2 jelentése -NR-CO vagy -NR-SO₂- általános képletű csoport, ahol R jelentése az (I) általános képletnél megadott, állítjuk elő,

* és abban az esetben, ha a kapott vegyületben R_{31} jelentése szulfo- vagy karboxilcsoporttal helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, a kapott vegyületet HNR-Cy általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/f) általános képletű vegyületeket, ahol X, R_1 , R_2 jelentése, m, n, p értéke és Cy jelentése az (I) általános képletnél megadott, R'_3 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, A'_3 jelentése -CO-NR- vagy -SO₂-NR- általános képletű csoport, ahol R jelentése az előzőekben megadott, állítjuk elő,

ahol az előbbi általános képletekben () jelentése

20 -CH₂- csoport, és a kapott (I/a-I/f) általános képletű vegyületeket - szükséges esetben ismert módon tisztítjuk, - kívánt esetben ismert módon enantiomerjeivé választjuk szét,

25 - kívánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal addíciós sójává alakítjuk,

- abban az esetben, ha X jelentése cianocsoport, azt a szintézis bármely lépésében ismert szerves kémiai módszerrel amino-alkil-csoporttá alakíthatjuk.

16. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási vegyületként egy (VI) általános képletű vegyületet,

35 ahol m és n értéke az (I) általános képletnél megadott, és R_6 jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú C₁-C₆ alkilcsoport, alkalmazunk, amelyet trifluor-metánszulfonsavanhidriddel kezelünk, és így (VII) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R_6 jelentése, m és n értéke a megadott, és az így kapott vegyületet tributil-ón-cianiddal reagáltatjuk litium-klorid és palládium(0)katalizátor jelenlétében, és így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/g) általános képletű vegyületeket, ahol R_6 jelentése, m és n értéke a megadott, állítjuk elő, ahol az előző általános képletekben () jelentése -CH₂- csoport, és az (I/g) általános képletű vegyületet szükséges esetben ismert módon tisztítjuk, és kívánt esetben ismert módon enantiomerjeivé választjuk szét, és kívánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal addíciós sójává alakítjuk.

17. A (VIII) általános képletű vegyületeknek, ahol () jelentése -CH₂- csoport, q értéke 1 vagy 2,

55 Z jelentése ciano- vagy amino-karbonil-csoport, R_7 jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú C₁-C₆ alkilcsoport, benzilcsoport, vagy acil-amino-(C₁-C₆ alkil)-csoport, ahol az alkilcsoport lineáris vagy elágazó szénláncú, és az acilcsoport benzoil-, naftil-karbonil-, tienil-karbonil-, furil-karbonil- pirrolil-

karbonil- vagy piridinil-karbonil-csoport, és ezek a csoportok adott esetben egyszeresen vagy többszörsően halogénatommal, trihalogén-metil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal lehetnek helyettesítve, a B és C gyűrűk egymáshoz képest transz-konfigurációjúak, az alkalmazása D₃-receptor-ligandumokkal befolyásolható rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

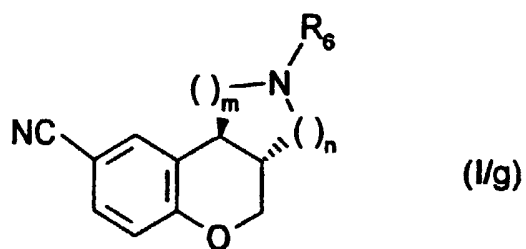
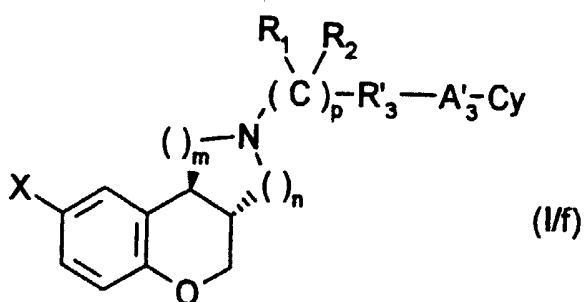
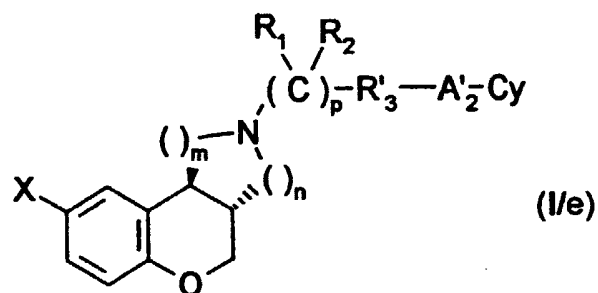
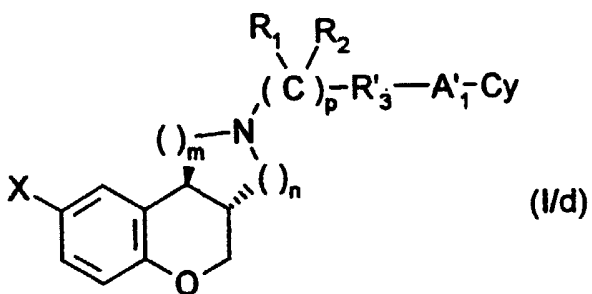
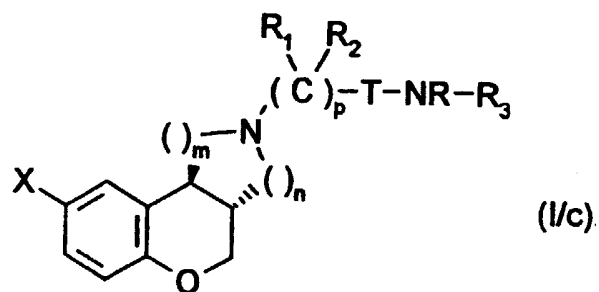
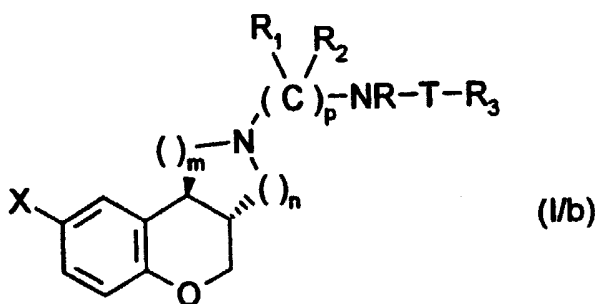
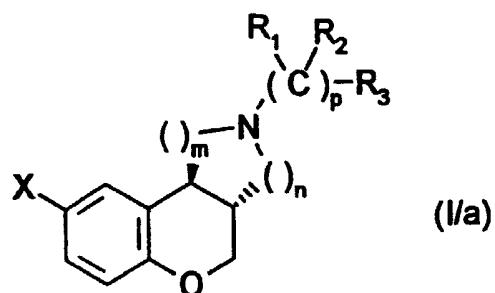
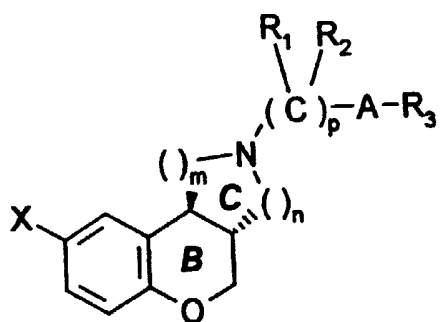
18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás D₃-receptor-ligandummal befolyásolható rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy (VIII) általános képletű vegyületként (3α,9β)2-benzil-8-ciano-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrolt vagy enantiomerjét vagy gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sóját alkalmazzuk.*

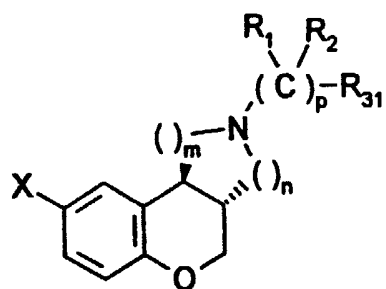
19. A 17. igénypont szerinti alkalmazás D₃-receptor-ligandummal befolyásolható rendellenességek keze-

lésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy (VIII) általános képletű vegyületként (3α,9β)-2-propil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrokromeno[3,4-c]pirrolt vagy enantiomerjét, vagy gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sóját alkalmazzuk.*

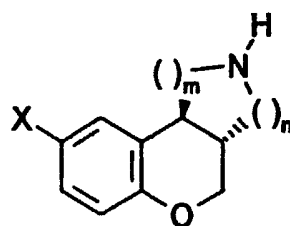
20. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy, 1–14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz önmagában vagy egy, vagy több gyógyászati szempontból elfogadható inert, nem toxikus segédanyaggal vagy hordozóanyaggal együtt.

21. A 20. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy, 1–14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz D₃-receptor-ligandumokkal befolyásolható rendellenességek, így a depresszió, a skizofrénia, a pszichózis, a Parkinson-kór, az emlékezetbeli rendellenességek és a drogabúzással kapcsolatos rendellenességek kezelésére.

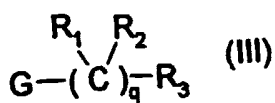




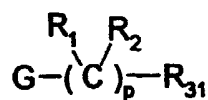
(I/a)



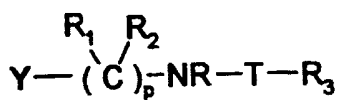
(II)



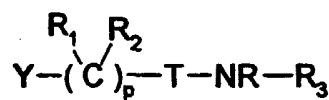
(III)



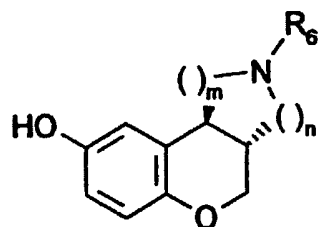
(III')



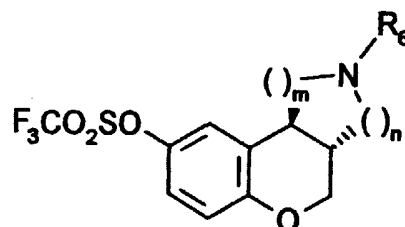
(IV)



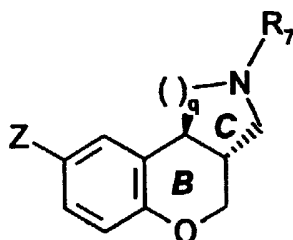
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)